

[Excerpt translation]

Japanese Unexamined Patent Publication No. H10-300667

[0027]

- 5 The substrate 3 which forms the frame of the plate can be formed with a resin. As the resin, an optical material having a high refractive index is used to form the optical system 6a or 6b forming a prism or a lens integrally with the container section 4.

MEASUREMENT PLATE FOR INTERACTION BETWEEN MOLECULES AND MEASURING DEVICE

Publication number: JP10300667

Publication date: 1998-11-13

Inventor: HAMAZAKI YUJI

Applicant: SHIMADZU CORP

Classification:

- international: G01N21/27; G01N21/03; G01N21/41; G01N21/25;
G01N21/03; G01N21/41; (IPC1-7): G01N21/41;
G01N21/27

- European:

Application number: JP19970105671 19970423

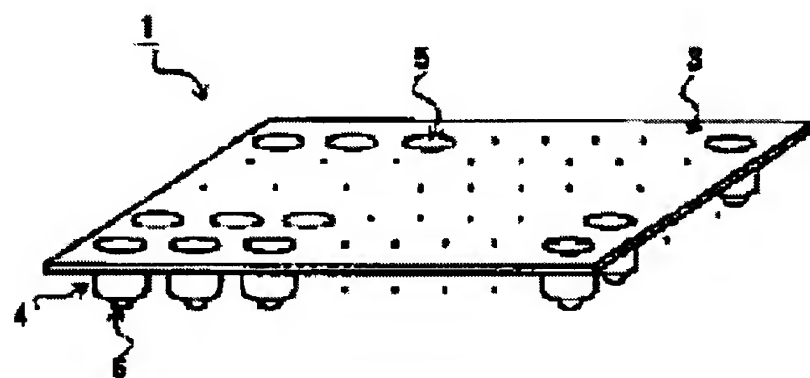
Priority number(s): JP19970105671 19970423

Report a data error here

Abstract of JP10300667

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a plate for measuring interaction between molecules for automatically measuring a number of samples and for speedily measuring a number of samples, and a measuring device.

SOLUTION: A measuring device is a measurement plate that is used to measure an interaction between molecules and automatically and speedily measure a number of samples by generating a number of samples due to surface plasmon resonance on one measurement plate. For generating a number of samples on one measurement plate 1, a plurality of closed-end openings 5 are provided on the surface of a plane substrate 3, a metal thin film is provided on the inner surface of the bottom part of the opening 5, and an optical system 6 that can be optically connected to the metal thin film with a high refractive index is provided.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-300667

(43)公開日 平成10年(1998)11月13日

(51)Int.Cl.⁸

識別記号

F I

G 0 1 N 21/41
21/27

G 0 1 N 21/41
21/27

Z
C

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平9-105671

(22)出願日 平成9年(1997)4月23日

(71)出願人 000001993

株式会社島津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

(72)発明者 横崎 勇二

東京都千代田区神田錦町1丁目3番地 株
式会社島津製作所東京支社内

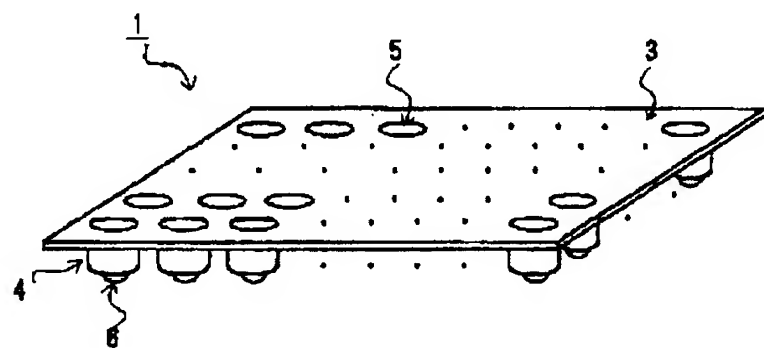
(74)代理人 弁理士 竹本 松司 (外1名)

(54)【発明の名称】 分子間相互作用測定プレートおよび測定装置

(57)【要約】

【課題】 多数試料の自動測定を可能とし、また、多数試料の高速測定を可能とする分子間相互作用測定プレートおよび測定装置を提供する。

【解決手段】 分子間相互作用の測定に用いる測定プレートであり、表面プラズモン共鳴による多数の試料のサンプルを一つの測定プレート上に生成することによって、多数試料の自動測定および高速測定を可能とするものである。多数の試料のサンプルを一つの測定プレート1上に生成するために、平面基板3面に複数個の有底の開口部5を有し、開口部5の底部内面に金属薄膜を備え、また、この金属薄膜と高屈折率で光学的に接続する光学系6とを備えた構成とする。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 平面基板面に複数個の有底の開口部を有し、開口部の底部内面に金属薄膜を備え、該金属薄膜と高屈折率で光学的に接続する光学系とを備えたことを特徴とする分子間相互作用測定プレート。

【請求項2】 平面基板面に複数個の有底の開口部を有し、開口部の底部内面に金属薄膜を備え、該金属薄膜と高屈折率で光学的に接続する光学系とを備えた分子間相互作用測定プレートに対して、前記光学系に光を照射する光源と光学系からの反射光の反射角度を検出可能とする検出器を含む測定手段と、前記測定プレートと測定手段とを相対的に移動可能とする移動手段とを備えたことを特徴とする測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、生化学、分子生物学や臨床検査、診断分野に適用することができる測定プレートおよび測定装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 生化学、分子生物学や臨床検査、診断分野においては、生体分子との相互作用の特異性、強度、および速度等を測定するスクリーニングを行う必要がある。従来、このような生体高分子間の結合状態（バインド）等の相互作用を測定する装置として、表面プラズモン共鳴現象を利用した測定装置が知られている。

【0003】 表面プラズモン共鳴現象を利用した測定装置は、金属表面に接触している溶液の濃度変化を、光の反射角度（屈折率）の変化として検出する表面プラズモン共鳴（SPR: Surface Plasmon Resonance）現象を利用した測定装置である。この表面プラズモン共鳴現象は、ガラス等の媒質内を進む光が外部との境界で反射するとき、その表面に金属の薄膜があると入射した光の一部が吸収され反射光の強度が減衰する現象であり、この減衰する光の角度は金属薄膜の外側に接する溶液の媒体密度や濃度に依存する特性を利用することによって、生体分子との相互作用を測定するものである。

【0004】 従来の表面プラズモン共鳴現象を利用した分子間相互作用の測定では、ガラス面に金属薄膜を設けたセンサーチップを用い、各測定毎に試料をセンサーチップに注入してサンプルを生成し、このセンサーチップのサンプルを、光源と光検出器を持つ測光手段を備えた測定装置にセットし、センサーチップに光を入射させて反射する光の角度変化を検出している。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 従来の分子間相互作用の測定では、多数のサンプルを高速に測定することが困難であるという問題点がある。従来の測定では、多数のサンプルを測定するためには、各サンプル毎に試料を注入したセンサーチップを用意し、該センサーチップを測

定装置に測定毎にセットする必要がある。したがって、センサーチップへの試料の注入やセンサーチップの測定装置への取り付けを個々に行うため、操作が煩雑となっており、高速化や自動化に不向きであった。また、従来の測定では、多数のサンプルを同一環境化で同時に測定することができないという問題点もある。

【0006】 そこで、本発明は前記した従来の分子間相互作用測定の持つ問題点を解決し、多数試料の自動測定を可能とする分子間相互作用測定プレートおよび測定装置を提供することを目的とし、また、多数試料の高速測定を可能とする分子間相互作用測定プレートおよび測定装置を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本出願の第1の発明は、分子間相互作用の測定に用いる測定プレートであり、表面プラズモン共鳴による多数の試料のサンプルを一つの測定プレート上に生成することによって、多数試料の自動測定および高速測定を可能とするものである。

【0008】 本出願の第1の発明の測定プレートは、多数の試料のサンプルを一つの測定プレート上に生成するために、平面基板面に複数個の有底の開口部を有し、開口部の底部内面に金属薄膜を備え、また、この金属薄膜と高屈折率で光学的に接続する光学系とを備えた構成とするものである。

【0009】 本出願の第1の発明の測定プレートによれば、複数個の開口部の底部に測定対象の生体分子を付着させ、これと相互作用を行う分子を加え、開口部の底部内面に設けた金属薄膜における表面プラズモン共鳴現象を金属薄膜と高屈折率で光学的に接続する光学系を通して検出し、相互作用による結合の度合いを測定するものである。一つの測定プレート上に複数個の開口部が形成され、各開口部において独立して試料サンプルを生成することができるため、多数試料の自動測定および高速測定を可能とすることができる。

【0010】 本出願の第1の発明の第1の実施態様の測定プレートは、金属薄膜に接続する光学系をプリズムとするものである。第2の実施態様の測定プレートは、開口部の底部の外側に光学系を取り付け、これによって、金属薄膜と光学系との光学的接続を行うものである。第3の実施態様の測定プレートは、開口部の底部の外側に光学系を一体に形成し、これによって、金属薄膜と光学系との光学的接続を行うものである。

【0011】 また、本出願の第2の発明は、第1の発明の測定プレートを用いて分子間相互作用の測定を行う測定装置であり、測定プレートと測定手段とを相対的に移動可能とすることによって、多数試料の自動測定および高速測定を可能とするものである。

【0012】 本出願の第2の発明の測定装置は、平面基板面に複数個の有底の開口部を有し、開口部の底部内面に金属薄膜を備え、該金属薄膜と高屈折率で光学的に接

続する光学系とを備えた分子間相互作用測定プレートを用い、この測定プレートの光学系に光を照射する光源と光学系からの反射光の反射角度を測定可能とする検出器を含む測定手段と、測定プレートと測定手段とを相対的に移動可能とする移動手段とを備える。

【0013】本出願の第2の発明の測定装置によれば、複数個の開口部の底部に測定対象の生体分子を付着させ、これと相互作用を行う分子を加えて複数のサンプルを生成する。サンプルを生成した後、移動手段で測定プレートと測定手段とを相対的に移動させて、測定対象のサンプルを選択し、選択されたサンプルが納められた開口部の底部の光学系に光を入射し、金属薄膜における表面プラズモン共鳴現象を、金属薄膜と高屈折率で光学的に接続する光学系を通し、反射光を検出器で検出して、相互作用による結合の度合いを測定する。

【0014】移動手段によって、測定プレート中の複数のサンプルから測定対象のサンプルを選択することができるため、測定毎にサンプルを生成したり、センサーチップの測定装置への取り付けを行う必要がないため、多数試料の自動測定および高速測定を可能とすることができる。

【0015】本出願の第2の発明の第1の実施態様の測定装置は、測定プレート中の複数個のサンプルからの反射光を同時に入射し検出する検出器を備え、複数の試料を同時に測定するものである。

【0016】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を図を参照しながら詳細に説明する。本発明の実施の形態について、図1の本発明の分子間相互作用測定プレートの一構成例を説明する概略図、および図2の断面図を用いて説明する。図1に示す分子間相互作用測定プレート1は、樹脂等によって形成される平面状の基板3の一方の面に複数個の開口部5を備え、該開口部5を試料の収納部とする容器部4を形成し、さらに、この容器部4の底部にはプリズムあるいはレンズ等の高屈折率の光学系6を備える。また、開口部5内の底部には、金属薄膜7を設ける。この金属薄膜7は金や銀等の反応性の低い金属が望ましいが、これに限られるわけではない。また、該金属薄膜は蒸着によって形成することができる。

【0017】測定プレート1に形成した開口部5内に試料を注入することによって、サンプルを生成することができる。また、金属薄膜7とこの金属薄膜7に接して設けられる高屈折率の光学系6との組み合わせによって、表面プラズモン共鳴現象を起こすことが可能となる。測定プレート1に形成する開口部5および容器部4の個数は任意であり、例えば、マイクロタイタープレートの一形態の96穴にあわせて形成することもできる。

【0018】この測定プレート1を用いた測定は、以下の手順で行うことができる。測定プレート1の開口部5内に抗体等の測定対象の一方の分子を注入し、底部の金

属薄膜に付着させる。さらに、この開口部5内に抗原を注入して、先に付着させておいた抗体と抗原抗体反応を起こさせる。これによって、サンプルの生成を行うことができる。本発明の測定プレート1では、複数個のサンプルを一つのプレート上に生成することができる。

【0019】サンプルは、抗原抗体反応によって、強固な結合が起こり、金属薄膜に付着する分子量が変化する。この分子量の変化によって、ある入射角で入射したレーザー光の一部は、表面プラズモン共鳴現象によってエネルギーを奪われ、反射角が変化する。したがって、反応の前後で、分子量の違いによる反射角度に変化が現れる。この角度の変化量によって、結合力の強さを測定することができる。

【0020】図3は測定プレートと測定手段との関係を示す図であり、図4は表面プラズモン共鳴現象による反射角度の変化を示す図である。図3において、容器部4の底部に設けたプリズムあるいはレンズ等の高屈折率の光学系6に対して、レーザー光光源11等から光を集光させて入射し、反射光の広がりをもつフォトアレー12で検出する。これによって、異なる方向の反射光強度を一挙に測定して、可動部分を不要とする光学測定系を構成し、角度変化を検出することができる。

【0021】図4(a)はフォトアレーの位置に対する反射光の強度を示し、図4(b)は角度の時間変化を示している。図4(b)において、反応前(図中の符号a)と反応後(図中の符号b)では反射角度が変化しており、この角度変化は図4(a)において、強度が減衰するフォトアレーの位置変化として検出することができる。したがって、本発明の測定プレート1では、各サンプルでの検出を一つのプレート上で行うことができる。

【0022】次に、本発明の測定プレートを用いた測定装置について説明する。測定装置2は、前記測定プレート1を用いて分子間相互作用を測定する装置であり、図5、6を用いて説明する。なお、図5は測定系10を測定プレート1に対して移動させる構成を示し、図6は測定プレート1を測定系10に対して移動させる構成を示している。

【0023】図5において、測定系10は光源11と反射角度の検出が可能な検出器12を備え、該測定系10は測定系駆動部20によってX、Y方向に移動可能としている。この測定系駆動部20は、測定系駆動部制御装置21によって位置制御され、測定プレート1中の複数のサンプルの中から選択し、位置決めを行うことができる。

【0024】検出器12の検出信号は、測定信号処理装置40に送られ、角度変化から分子間相互作用の測定を行う。また、測定信号処理装置40には、測定系駆動部制御装置21から位置信号が送られ、測定プレート1内で選択したサンプルを特定して、測定結果と対応を行う。この測定信号処理装置40による測定結果は、図示

しない表示装置に表示することができる。測定系駆動部制御装置 21 による位置制御は、あらかじめ設定しておいた順序や測定時刻に従ってサンプルを選択することも、また、図示しない入力手段から選択信号でサンプルを選択することもできる。

【0025】また、図 6 において、測定装置 2 に対して固定した測定系 10 は、光源 11 と反射角度の検出が可能な検出器 12 を備え、他方、測定プレート 3 はプレート駆動部 30 によって X、Y 方向に移動可能としている。このプレート駆動部 30 は、プレート駆動制御装置 31 によって位置制御され、測定プレート 1 中の複数のサンプルの中から選択し、位置決めを行うことができる。

【0026】検出器 12 の検出信号は、測定信号処理装置 40 に送られ、角度変化から分子間相互作用の測定を行う。また、測定信号処理装置 40 には、プレート駆動部制御装置 31 から位置信号が送られ、測定プレート 1 内で選択したサンプルを特定して、サンプルと測定結果との対応付けを行う。この測定信号処理装置 40 による測定結果は、図示しない表示装置に表示することができる。プレート駆動部制御装置 31 による位置制御は、あらかじめ設定しておいた順序や測定時刻に従ってサンプルを選択することも、また、図示しない入力手段から選択信号でサンプルを選択することもできる。したがって、本発明の測定装置によれば、多数試料の自動測定を可能とし、また、多数試料の高速測定を可能とすることができる。

【0027】次に、本発明の測定プレートの他の実施形態について図 7、8 の断面図を用いて説明する。図 7、8 に示す測定プレートは、光学系 6a、6b を基板 3 と一体に形成する構成例である。プレートの枠を構成する基板 3 は樹脂により形成することができ、この樹脂として高屈折率の光学素材を用いて、容器部 4 とともにプリズムあるいはレンズの光学系 6a、6b を一体に形成する。なお、図 8 に示す構成は、基板 3 の開口部 5 を結ぶ部分の厚さを図 7 よりも厚く形成し、光学系 6b とほぼ同じ高さに形成した構成例である。

【0028】次に、本発明の測定装置の他の実施形態について図 9 の概略図を用いて説明する。図 9 に示す測定プレートは、光学系 6c を三角柱状のプリズムで形成し、測定プレート 3 中で列状に並ぶ複数の開口部に対応して配置している。測定装置の光源 11a および検出

器 12a は、この三角柱状の光学系 6c の配置方向と平行に配置され、光源 11a から帯状に照射した光を三角柱状の光学系 6c の長さ方向に当て、同時に複数のサンプルに光を入射させ、また、複数のサンプルからの反射光を同時に検出器 12a 入射させて、複数のサンプルの同時測定を行うものである。

【0029】図 9 において、一列のサンプルの測定が終了した後は、測定プレート 3 あるいは測定系を移動して、他の列に位置合わせし、同様に測定を行う。この構成によれば、移動の時間を短縮することができる。

【0030】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の分子間相互作用測定プレートおよび測定装置によれば、多数試料の自動測定を可能とし、また、多数試料の高速測定を可能とすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の分子間相互作用測定プレートの一構成例を説明する概略ブロック線図である。

【図 2】本発明の分子間相互作用測定プレートの一構成例を説明する断面図である。

【図 3】測定プレートと測定手段との関係を示す図である。

【図 4】表面プラズモン共鳴現象による反射角度の変化を示す図である。

【図 5】本発明の測定プレートを用いた測定装置を説明するための概略図である。

【図 6】本発明の測定プレートを用いた測定装置を説明するための概略図である。

【図 7】本発明の測定プレートの他の実施形態を説明するための断面図である。

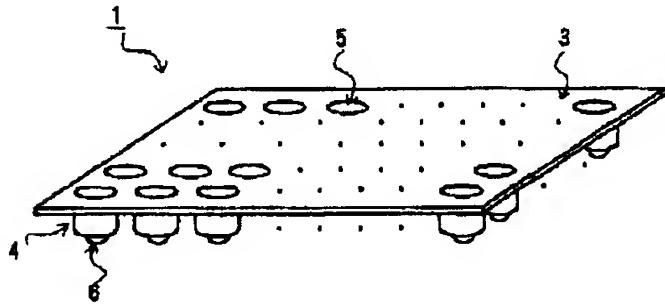
【図 8】本発明の測定プレートの他の実施形態を説明するための断面図である。

【図 9】本発明の測定装置の他の実施形態を説明するための概略図。

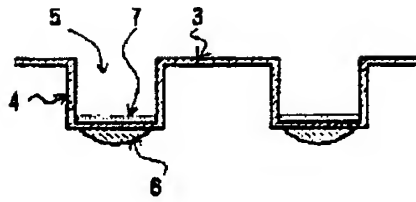
【符号の説明】

1…分子間相互作用測定プレート、2…測定装置、3…基板、4…容器部、5…開口部、6…光学系、7…金属薄膜、10…測定系、11…光源、12…検出器、20…測定系駆動部、21…測定系駆動制御装置、30…プレート駆動部、31…プレート駆動制御装置、40…測定信号処理装置。

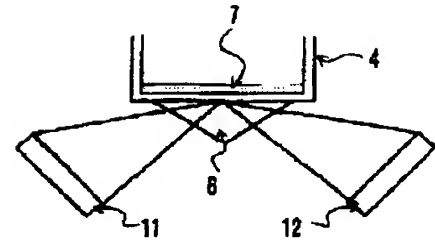
【図1】



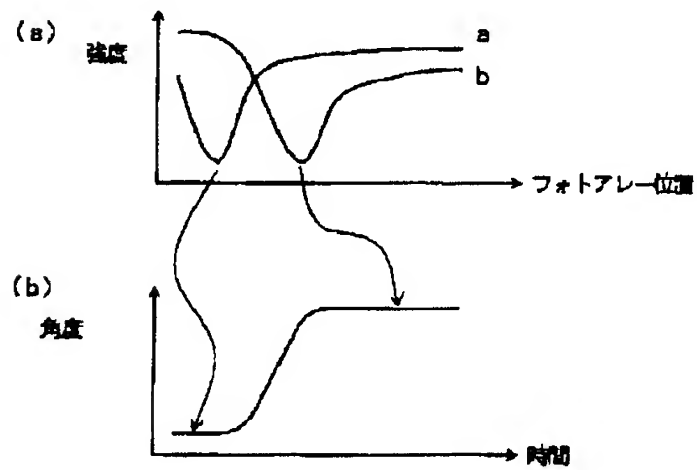
【図2】



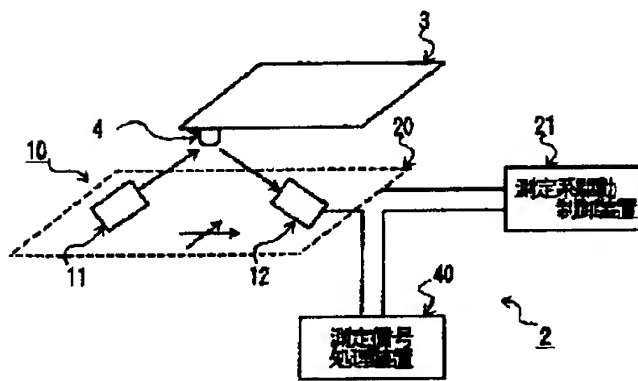
【図3】



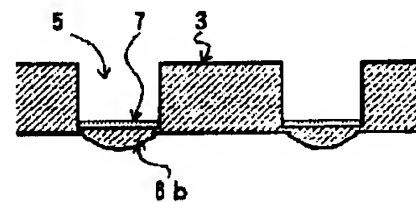
【図4】



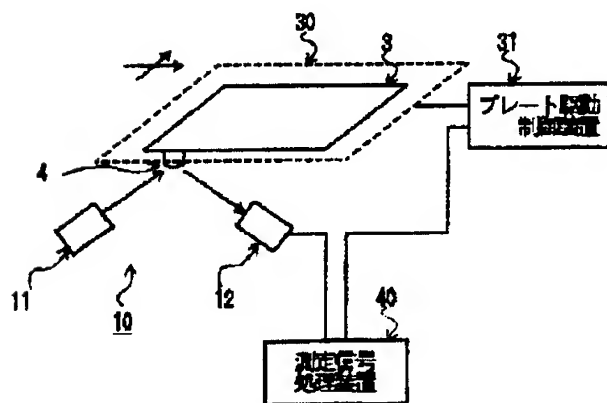
【図5】



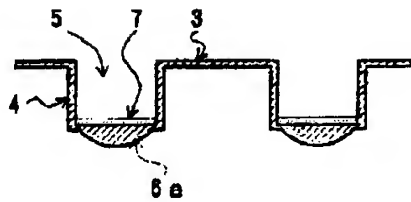
【図8】



【図6】



【図7】



【図9】

